



**Universidade de Brasília
Faculdade de Ceilândia
Curso de Farmácia**

ARIANE LEITE DOS SANTOS

**ESTUDO DO POTENCIAL DE APLICAÇÃO DA LEVOMEPROMAZINA
POR VIA TÓPICA.**

Brasília, 2018.

ARIANE LEITE DOS SANTOS

**ESTUDO DO POTENCIAL DE APLICAÇÃO DA LEVOMEPROMAZINA POR VIA
TÓPICA.**

Monografia de Conclusão de
Curso apresentada como
requisito parcial para
obtenção do grau de
Farmacêutico, na Universidade
de Brasília, Faculdade de
Ceilândia.

Orientadora: Prof. Livia Lira de Sá Barreto

BRASÍLIA, 2018.

SANTOS, ARIANE LEITE.

Estudo do potencial de aplicação da levomepromazina por via
tópica / Ariane Leite dos Santos; Orientador: Prof.^a Dr.^a Livia
Lira de Sá Barreto, Sá-Barreto.

32 páginas.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2018.

1. Fenotiazinas. 2. Levomepromazina. 3. Administração tópica.
2. I. Sá Barreto , Livia Lira de Sá Barreto.

ARIANE LEITE DOS SANTOS

**ESTUDO DO POTENCIAL DE APLICAÇÃO DA LEVOMEPROMAZINA POR VIA
TÓPICA.**

BANCA EXAMINADORA



Prof.ª Dr.ª Livia Lira de Sá Barreto

Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília - UnB

Orientadora

Farmacêutica Jessica Thalita Fernandes Alves da Silva

Aluna de Pós-graduação do Programa de Ciências da Saúde

Farmacêutica Amanda da Conceição de Almeida

Aluna de Pós-graduação do Programa de Ciências da Saúde

BRASÍLIA, 2018.

AGRADECIMENTOS

Só quero agradecer a Deus por tudo que um dia eu já consegui, por sempre iluminar o meu caminho e me encher com suas bênçãos.

Agradeço aos meus professores da UnB-FCe, por todo conhecimento compartilhado.

Aos meus colegas, pela companhia, apoio e trabalhos realizados em grupo.

À Profa. Dra. Livia, pela, compreensão e orientação de todo esse trabalho.

Agradeço ao meu esposo Emerson Silva, por todo apoio, compreensão, companheirismo, paciência e atenção durante todos esses anos de faculdade.

À minha mãe Valdirene, que foi uma guerreira, minha inspiração de vida, minha motivação para nunca desistir dos meus objetivos. Sei que você ilumina meu caminho ai de cima e saiba que sempre vai estar em mim. Só quero agradecer por tudo que sofrendo, você me ensinou.

Por fim, agradeço a todos aqueles que de algum modo estiveram presente e me motivaram durante a minha graduação!

*"Procuro semear otimismo
E plantar sementes de paz e justiça.
Digo o que penso, com esperança.
Penso no que faço, com fé.
Faço o que tenho que fazer, com amor.
Eu me esforço para ser cada dia melhor,
Pois bondade também se aprende.
Mesmo quando tudo parece desabar,
Cabe a mim decidir entre rir ou chorar,
Ir ou ficar, desistir ou lutar;
Porque descobri, que no caminho incerto da
vida,
O mais importante é decidir."*

Cora Carolina.

RESUMO

Levomepromazina é um antipsicótico tricíclico, cujo mecanismo de ação é através do bloqueio de receptores pós-sinápticos dopaminérgicos mesolímbicos cerebrais, com capacidade de exercer ações centrais e periféricas em receptores adrenérgicos, muscarínicos e serotoninérgicos. Este fármaco faz parte do grupo da fenotiazinas, com notáveis propriedades farmacológicas, sendo útil como: antipsicótico, antiêmetico, sedativo e analgésico. A ação analgésica dos antipsicóticos têm sido um assunto intrigante e sua utilização clínica no manejo da dor é bastante questionada. Sendo assim foi realizada uma revisão de literatura para melhor entendimento acerca dos efeitos analgésicos das fenotiazinas em especial a levomepromazina. Foi observado que não há muitos estudos recente sobre a atividade tópica das fenotiazinas, entretanto os artigos consultados utilizando os descritores: fenotiazinas, levomepromazina, administração tópica, mucosa oral e pele descrevem a levomepromazina como um potente sedativo e analgésico. Também foi possível notar que a capacidade analgésica dessa substância a torna única entre fenotiazinas atualmente disponíveis. Diante de várias evidências que a levomepromazina possui grande eficácia no alívio da dor através de sua aplicação tópica, é necessário novos estudos para melhor esclarecimento das propriedades tópicas deste fármaco.

Palavras chaves: Fenotiazinas, levomepromazina, administração tópica.

ABSTRACT

Levomepromazine is a tricyclic antipsychotic whose mechanism of action is through the blockade of postsynaptic mesolimbic cerebral dopaminergic receptors, capable of exerting central and peripheral actions in adrenergic, muscarinic and serotonergic receptors. This drug is part of the phenothiazines group, with remarkable pharmacological properties, being useful as: antipsychotic, antiemetic, sedative and analgesic. The analgesic action of antipsychotics has been an intriguing subject and its clinical use in the management of pain is highly questioned. Therefore, a literature review was carried out to better understand the analgesic effects of phenothiazines, especially levomepromazine. It has been observed that there are not many recent studies on the topical activity of phenothiazines, however the articles consulted using the descriptors: phenothiazines, levomepromazine, topical administration, oral mucosa and skin describe levomepromazine as a potent sedative and analgesic. It has also been noted that the analgesic capacity of this substance makes it unique among currently available phenothiazines. Due to several evidences that levomepromazine has great efficacy in the relief of pain through its topical application, new studies are necessary to better clarify the topical properties of this drug.

Keywords: phenothiazine, levomepromazine, topical administration.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da levomepromazina.....	11
Figura 2 : Principais anestésicos do tipo amida	13
Figura 3: Principais anestésicos do tipo éster	14
Figura 4: Estruturas químicas dos anestésicos amida e éster.....	14
Figura 5: Estrutura química das fenotiazinas.....	18

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 : Produtos disponíveis no comércio canadense, brasileiro e europeu.....	20
Quadro 2: Comparação entre as propriedades da lidocaína e da levomepromazina.....	24

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Número de estudos obtidos acerca dos descritores utilizados.....	22
Gráfico 2 : Via de aplicações da LVZ nos estudos clínicos avaliados.....	23
Gráfico 3 : Principais usos da LVZ descritos na literatura.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL	Anestésico local
ALs	Anestésicos locais
EMLA	<i>Eutectic Mixture of Local Anesthetics</i>
IV	Intravenosa
IM	Intramuscular
NGF	Fator de crescimento nervoso
SC	Subcutânea
SNC	Sistema nervoso central
TRPV1	Receptor de Potencial Transitório Vanilóide tipo 1
VO	Via oral
VT	Via tópica

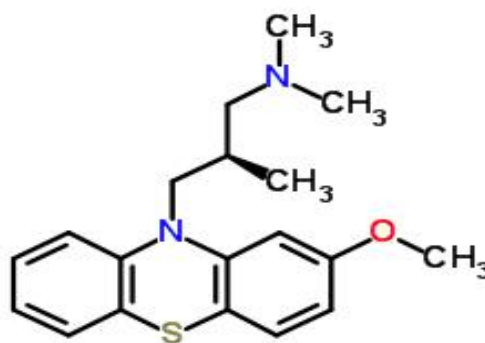
SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
2.1 ANESTÉSICOS LOCAIS.....	12
2.2 ANESTÉSICOS TÓPICOS.....	15
2.3 FENOTIAZINAS.....	17
3. OBJETIVOS	
3.1 OBJETIVO GERAL	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
4. JUTIFICATIVA.....	19
5. METODOLOGIA.....	21
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	22
7. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

Levomepromazina é um antipsicótico tricíclico que pertence à classe das fenotiazinas alifáticas, quimicamente é a metotrimeprazina, somente utilizada como isômero levogiro, com a fórmula molecular $C_{19}H_{24}N_2OS$. Essa classe de compostos possui uma estrutura de três anéis em que dois anéis de benzeno estão interligados por um átomo de enxofre e um de nitrogênio (GREEN, Ben et al., 2004). A estrutura química da levomepromazina é (-) (dimetilamino-3 metil-2 propil) -10 metoxi-2 fenotiazina, encontra-se representada na figura 1.

Figura 1. Estrutura química da levomepromazina.



Fonte: Royal Society of Chemistry, 2015.

A levomepromazina é um neuroléptico e seu mecanismo de ação se dá pelo bloqueio dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos mesolímbicos cerebrais. Produzem depressão do sistema nervoso central (SNC), sedação, relaxamento muscular e redução da atividade espontânea (SPINOSA *et al.*, 1999). Além disso, tem uma capacidade pequena de exercer ações centrais e periféricas no bloqueio de receptores, adrenérgicos, muscarínicos e serotoninérgicos apresentando, propriedades anti-histamínicas, antieméticas e analgésicas em graus variados.

Devido a suas ações amplas nesses receptores, secundariamente apresenta como reações adversas, alterações neuropsíquicas, efeitos anticolinérgicos, hipotensão ortostática, hiperprolactinemia, hiperglicemia, discinesias, alterações da acomodação visual e risco de retenção urinária.

A molécula em tela apresenta alta lipofilicidade, penetrando com facilidade a barreira hematoencefálica e acumulando-se no sistema nervoso central. Sendo bem

absorvida por via oral, sofrendo intenso metabolismo hepático de primeira passagem, de modo que apenas 50% da droga administrada via oral atinge a circulação geral.

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas, em média, de 1 a 3 horas dependendo da via de administração: oral, intramuscular, subcutânea ou intravenosa (GREEN, Ben et al., 2004).

Sua aplicação por via tópica, ainda é recente na clínica médica, é o foco desse trabalho.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Anestésicos Locais

Os anestésicos locais têm grande importância atuando na redução da sensibilidade de forma reversível sem perda da consciência, decorrente da diminuição de sensação de uma determinada área do corpo, com ação nas terminações cutâneas dos nervos sensoriais afetados, diminuindo o impulso doloroso.

Os anestésicos locais interrompem a condução nervosa por se ligarem em canais específicos de sódio voltagem dependente dos axônios, bloqueando o movimento de íons sódio para o interior da célula nervosa, impedindo a propagação do estímulo nervoso.

Quanto ao mecanismo de ação, os fármacos podem ser classificados em dois grupos: aqueles cuja atividade resulta da interação com moléculas ou íon presentes no organismo, o que depende da atividade farmacológica e das propriedades físico-químicas da substância, como: solubilidade, coeficiente de partição, poder oxi-redutor e a capacidade de adsorção onde os fármacos estruturalmente inespecíficos resultam de uma interação com locais bem definidos, com elevado grau de seletividade (GOLAN *et al.*, 2009).

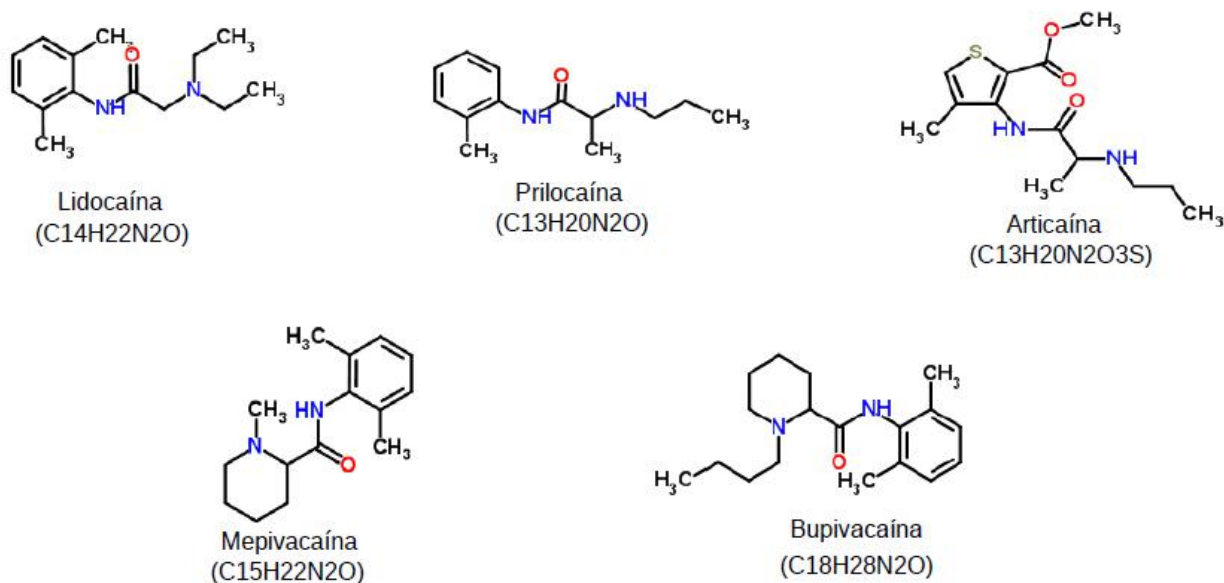
Outro fator importante é o pH para atividade dos anestésicos, sendo que a atividade anestésica é aumentada em meio alcalino. A forma ionizada não é permeável à membrana, sendo assim a penetração é baixa em meio ácido. Provavelmente atuam na sua forma catiônica, mas devem alcançar seu local de ação por penetrarem na bainha do nervo e na membrana do axônio como formas químicas não-ionizadas.

Estes fármacos também apresentam uma relação definida entre a sua estrutura e a atividade exercida, apresentam grande número de moléculas com diferentes estruturas químicas, como amino ésteres, amidas, cetonas.

A cocaína, classificada como um alcaloide, foi o primeiro anestésico local extraído e isolado de folhas de *Erythroxylon coca*, em 1860 por Albert Niemann. Os demais anestésicos do tipo éster, surgiram depois, entre eles, a procaína (1905), tetracaína (1932) e cloroprocaína (1952). Os do tipo amida foram introduzidos, em 1948, como a lidocaína, que serviu de padrão para síntese de outros anestésicos locais dentro deste grupo (CATTERAL; MACKIE, 2003).

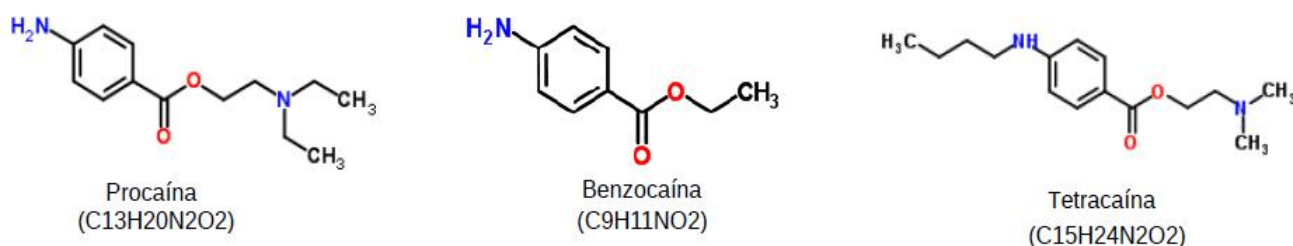
Entre os mais utilizados no Brasil principalmente na odontologia se destaca a lidocaína, prilocaína, articaína, mepivacaína e a bupivacaína (figura 2) com grupamento amida. Entre os anestésicos com grupamento éster, utilizados no Brasil destacam-se a procaína, benzocaína e a tetracaína (figura 3).

Figura 2 : Principais anestésicos do tipo amida:



Fonte: Royal Society of Chemistry, 2015.

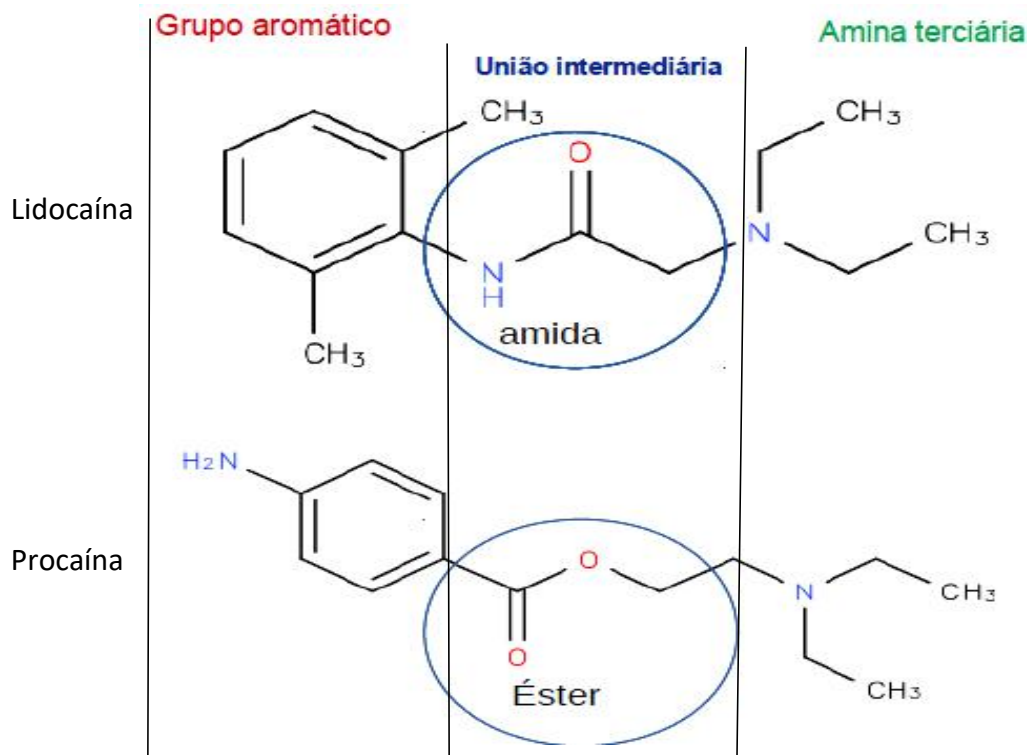
Figura 3: Principais anestésicos do tipo éster.



Fonte: Royal Society of Chemistry, 2015

Os anestésicos locais possuem em sua maioria um grupo amina, ligados por uma cadeia intermediária associado a um grupo aromático que determina a classificação do anestésico local como amida ou éster, conforme representado na figura 4.

Figura 4: Estruturas químicas dos anestésicos amida e éster.



Fonte: Royal Society of Chemistry 2015.

Os fármacos que apresentam o grupamento éster são derivados do ácido benzóico. Os do tipo amida são os mais usados na terapêutica analgésica, devido a sua menor toxicidade, metabolização mais lenta e menor alergenicidade em comparação ao grupo éster (YAGIELA, *et al.*, 2000; MALAMED, 2001).

2.2 Anestésicos Tópicos

Os anestésicos tópicos bloqueiam a condução nervosa próximo ao seu local de administração proporcionando alívio da dor a curto prazo, quando alcançam as terminações nervosas livres de mucosas ou pele. O alívio da dor ocorre devido ao bloqueio do impulso nervoso devido a diminuição da permeabilidade da membrana das células nervosas aos íon sódio.

Esses anestésicos são bases fracas, onde seu anel aromático é o principal responsável pela solubilidade lipídica que permite a difusão através da membrana das células nervosas, determinando as propriedades intrínsecas desses agentes. A ligação proteica desses agentes depende tanto da porção aromática como do grupamento amina (KUMAR, *et al.*, 2015).

Para uma ação efetiva, o fármaco deve atravessar a barreira epidérmica, e o principal obstáculo para alcançar as terminações das fibras nervosas na derme é constituído pelo estrato córneo (GOLAN *et al.*, 2009).

A eficácia clínica de medicamentos administrados topicamente depende dos fatores físico-químicas e intrínsecos, também é influenciada pela vascularização dos tecidos na área aplicada, área de superfície e a duração da aplicação.

Os anestésicos locais amplamente utilizados para anestesia tópica são: lidocaína e a benzocaína por apresentarem baixa toxicidade e efeitos anestésicos tópicos potentes. A prilocaína é mais utilizada para anestesia por infiltração, em procedimentos odontológicos e em combinação com outros anestésicos tópicos, assim como a tetracaína anestésico tópico de longa duração, sendo dez vezes mais potente e mais tóxico que a procaína (FRACETO, *et al.* 2003).

A lidocaína (cloridrato de 2-dietil amino-2',6-acetoxilidida), foi considerada como droga-padrão de comparação para todos anestésicos locais, o que ainda acontece nos dias atuais em muitos países (MALAMED, 2001), se trata de um

anestésico versátil, potente, rápida velocidade de ação, moderada duração do efeito e atividade anestésica tópica.

Outros efeitos sobre queratinócitos e células imunes, ou ativação de receptores irritantes (TRPV1 e TRPA1), também podem contribuir com o efeito analgésico da lidocaína tópica (SAWYNOK, 2014). Os queratinócitos influencia na transdução e sinalização sensorial por ativar ou inibir mediadores como: fator de crescimento de nervo, adenosina trifosfato, β -endorfina, interleucinas, endotelina-1, peptídeo relacionado ao calcitoníngeno, além de canais e receptores TRPV e canabinoides (RADTKE, *et al.*, 2010).

Em um estudo realizado foi demonstrada uma ligação entre os queratinócitos e a dor, onde um transplante de queratinócitos humanos em roedores apresentou uma hiperexcitabilidade e aferências sensoriais e comportamentos de dor espontânea. Os queratinócitos produzem e secretam citocinas e fatores tróficos como NGF, que podem ativar as terminações nervosas sensoriais para alterar a excitabilidade (RADTKE, *et al.*, 2010).

O efeito anestésico tópico da lidocaína dura entre 2 e 5 minutos, sendo uma ação superficial, atuando na estabilização das membranas neuronais, prejudicando assim a permeabilidade da membrana ao sódio, que por sua vez bloqueia a propagação do impulso diminuindo a sensibilização de nociceptores periféricos e na hiperexcitabilidade do sistema nervoso, quando aplicado em doses adequadas.

A lidocaína pode apresentar várias formas farmacêuticas como géis, cremes, pomadas, líquidos, loções, sprays, pós e adesivos. Atualmente o patch de lidocaína a 5% tem sido um dos mais utilizados na anestesia tópica, para punções venosas, punção lombar, injeção intramuscular e para circuncisão. Com sua aplicação tópica, a possibilidade de toxicidade é mínima por normalmente não apresentar efeitos sistêmicos.

Uma mistura eutética de anestésicos locais, *Eutectic Mixture of Local Anesthetics* (EMLA), apresenta grande eficácia que se deve a uma combinação de prilocaína a 2,5% e lidocaína a 2,5%. A combinação desses fármacos proporciona um ponto de fusão inferior ao de cada composto isoladamente, o que ajuda a penetrar a pele intacta em temperatura ambiente. A aplicação do creme EMLA é através de um curativo oclusivo deixado no local por uma hora, a penetração do anestésico é de aproximadamente 5 mm.

A benzocaína (4- Aminobenzoato de etilo) é amplamente utilizada como anestésico tópico para anestesia de superfície das membranas. Pode ser preparada sob várias formas farmacêuticas para anestesia tópica e sua concentração/ dosagem varia de acordo com a forma farmacêutica, local de administração e finalidade com concentrações que podem chegar até 20% (COVINO & VASSALO, 1985).

Além dos próprios anestésicos, medicamentos de outras classes podem apresentar atividade analgésica local, existem vários ensaios controlados e casos de alívio da dor após a aplicação tópica de antidepressivos, tanto quando administrados a locais somáticos à dor neuropática, como quando aplicados a compartimentos especializados, exemplo disso é a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico de primeira geração, funciona inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina. Mas também bloqueia canais de sódio, impede a descarga excessiva de nociceptores bloqueando o potencial de ação, semelhante a um anestésico local (GERNER *et al.*, 2003).

Anti-inflamatórios não esteroides (diclofenaco), vasodilatadores cutâneos (capsaicina), agonistas do receptor α -2 adrenérgico, antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato não-competitivo (cetamina), agonistas opioides (possui ação sistêmica), todos apresentam estudos para anestesia na pele. Além das diversas combinações de medicamentos que podem ser realizadas.

A ação de um fármaco anti-inflamatório não esteroides tópico pode estar relacionada à inibição da síntese de prostaglandinas, porém outros mecanismos de ação podem estar envolvidos. A ação da capsaicina tópica esta relacionada com a atividade agonista no TRPV1 receptor nas fibras Ad e C (PEPPIN, JOHN F. *et al.*, 2015).

2.3 Fenotiazinas

As fenotiazinas possuem a fórmula molecular $C_{12}H_9NS$. É uma classe de substâncias que possuem atividades antieméticas, antipsicóticas, anti-histamínicas e anticolinérgicas. São antagonistas dos receptores D2 da dopamina no cérebro. Além de exercer atividade antagonista periférica ou central em receptores alfas adrenérgicos, serotoninérgicos, histamínicos e muscarínicos.

A ação analgésica dos antipsicóticos têm sido um assunto de longa data, muitas das vezes sua utilização clínica no manejo da dor foi questionada. Porém os antipsicóticos são utilizados em diversos tipos de dor como: dor crônica oncológica,

dor crônica não oncológica, cefaleia crônica ou cefaleia refratária, fibromialgia, dor musculoesquelética, dor lombar, dor crônica em pacientes idosos, dor na síndrome da imunodeficiência adquirida, neuralgia pós-herpética, dor facial crônica e neuropatia diabética dolorosa.

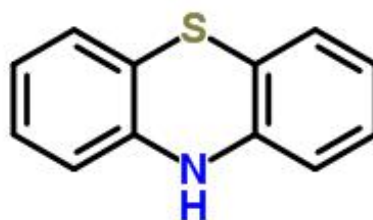
O que foi questionado por um único estudo, onde destaca que sua ação anestésica pode estar sendo confundida com sua ação sedativa. Sendo que a sedação reduz o estado de consciência, enquanto a analgesia reduz ou elimina a percepção da dor.

Em um estudo realizado para avaliação da atividade analgésica tópica das fenotiazinas, mesoridazina, promazina e a doxepina, a mesoridazina apresentou 86% de efeito analgésico e a promazina 58% (em comparação ao grupo controle) quando aplicados a pele nua de ratos (LIU, *et al.*, 2016).

Neste estudo foi possível notar que essas fenotiazinas apresentou alto nível de absorção, com lipofilicidade e solubilidade balanceada o ideal para conseguir uma absorção fácil na pele. Estas apresentaram potente atividade analgésica tópica sendo que a mesoridazina não causou efeito adverso óbvio por aplicação tópica por até 7 dias, porém pode provocar ação sistêmica.

A promazina e a mesoridazina são antipsicóticos fenotiazínicos, com as mesmas finalidades e características da levomepromazina. Os compostos fenotiazínicos possuem estrutura química anfifílica, essa característica proporciona uma boa interação com as camadas lipídicas, possibilitando maior permeabilidade nas biomembranas.

Figura 5: Estrutura química das fenotiazinas:



Fonte: Royal Society of Chemistry 2015

Em um estudo de comparação entre a levomepromazina e a morfina, em aplicações subcutâneas, onde 15 mg de levomepromazina se mostrou tão eficaz quanto a administração de 10 mg de morfina. Além disso foi relatado que dentre as fenotiazinas a mais eficaz para a dor é a levomepromazina, apresentando maior

atividade que seu composto original, a clorpromazina (MONTILLA, E., FREDERIK, W. S., CASS, L. J. 1963).

A levomepromazina possui diversas aplicações para analgesia da dor e levando em conta suas propriedades fenotiazínicas, assim como a promazina, pode apresentar analgesia tópica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo principal obter informações sobre um novo potencial de aplicação do fármaco levomepromazina como analgésico tópico.

3.2 Objetivos Específicos

- Relatar os efeitos apresentados pela levomepromazina aplicada por diferentes vias em especial a aplicação por via tópica, levando em considerações suas propriedades físico-químicas e seu mecanismo de ação.
- Obter informações sobre fenotiazinas que apresentem efeito anestésico ou dessensibilizante tópico.

4. JUSTIFICATIVA

A Levomepromazina é dotada de notáveis propriedades farmacológicas assim sendo útil na terapia de diferentes estados psiquiátricos e não-psiquiátricos o que permite as mais variadas aplicações terapêuticas, que incluem seu uso como pré-analgésico, na síndrome carcinoide, em dores crônicas em geral, neuralgia do trigêmeo, ciatalgia, neuralgia intercostal, herpes-zoster, síndrome do membro fantasma, alívio da broncoconstrição, anestésico em obstetrícia, delírio e insônia, tornando-se útil nos campos da psiquiatria e da clínica médica, como o mais sedativo dos neurolépticos e o mais antiálgico dos derivados fenotiazínicos. Entretanto, seus efeitos mediante aplicação tópica e para uso cutâneo ainda são desconhecidos.

A levomepromazina não é comercializada na grande maioria dos países, mas responde ainda por grande número das prescrições na Alemanha, Canadá (onde é mais conhecida como metotrimeprazina) e Brasil, como ilustrado no quadro 1.

Quadro 1 : Produtos disponíveis no comércio canadense, brasileiro e europeu.

Nome da marca	Forma Farmacêutica	Dosagem	Fabricante	Indicação
Levozine®	Comprimidos Solução oral	25mg 100mg e 40mg/mL	Cristália Prod. Químicos Farmacêuticos Ltda.	Sedativo, antipsicótico, ansiolítico, calmante e analgésico.
Neozine®	Comprimidos Solução oral Solução injetável	25mg 100mg 40mg/mL e 5mg/mL	Rhodia Farma Ltda.	Sedativo, antipsicótico, calmante e analgésico.
Nozinan	Comprimidos Solução oral Solução injetável	25mg 100mg 40 mg/mL 25mg/mL	Laboratórios Vitória, S.A. (Sob licença Aventis Pharma)	Antipsicótico, analgésico, sedativo.
Nozinan®	Comprimidos Solução oral Solução injetável IM, IV, SC .	25mg 100mg 40mg/mL e 25mg/mL	Sanofi-aventis Inc.	Antipsicótico, analgésico, esquizofrenia, sedativo.
PMS-methotrimeprazine®	Comprimidos	25mg 50mg 5mg	Pharmascience Inc	Calmante, analgésico, vômito, sedativo.
Meprazine®	Comprimidos	20mg 5mg	Teva canada Novopharm Ltd	Calmante, analgésico, vômitos, sedativo.
Levomepromazine hydrochloride	Solução injetável, intramuscular, intravenosa e subcutânea	25 mg/mL.	Wockhardt UK	Analgésico e calmante
Neurocil®	Comprimidos	100mg e 25mg	Bayer Pharma	Analgésico, antipsicótico e calmante

Fonte: Bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

5. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura no portal de dados Periódicos Capes e nas bases: PubMed, Google Acadêmico, ScienceDirect, Scielo e Drugs.com. Utilizando os descritores fenotiazinas (phenothiazine), levomepromazina (levomepromazine), via tópica (topical administration, topical treatment, vía tópica), mucosa oral (oral mucosa), e pele (skin, piel).

Para melhor entendimento do mecanismo de ação e características físico-químicas dos anestésicos tópicos e locais, também foram utilizados livros de farmacologia (descritos nas referências), considerando suas últimas edições disponíveis.

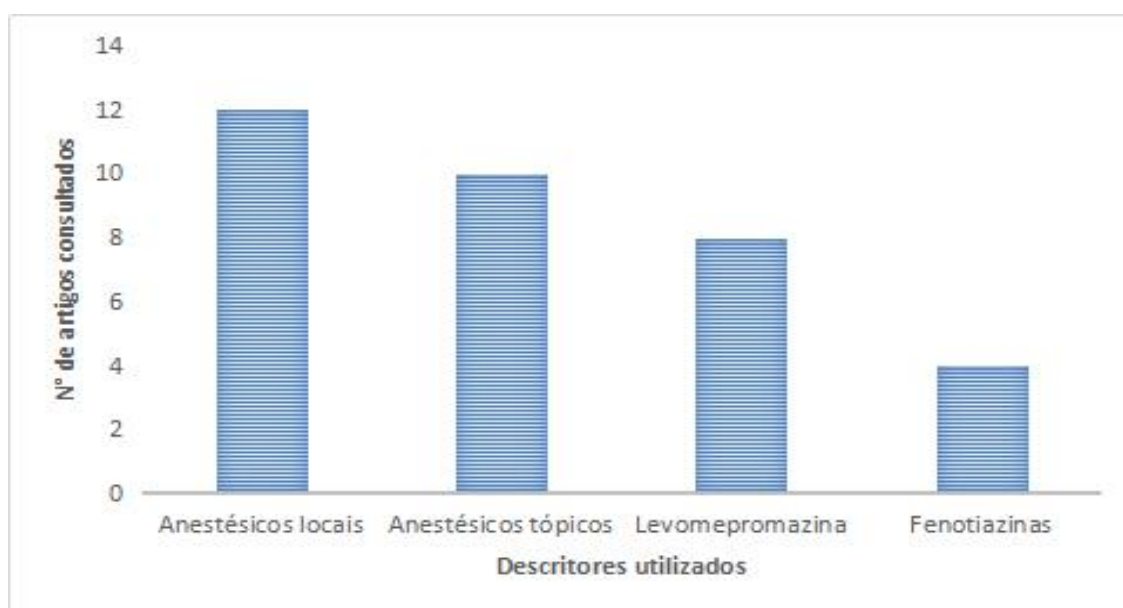
Dos artigos encontrados foram considerados aqueles em português, inglês ou espanhol, publicados entre 2000 a 2018 e aqueles que apresentaram informações relevantes referentes a administração de fenotiazinas em vias distintas para a obtenção de efeito local. Foram excluídos da pesquisa: os artigos não acessíveis com texto completo. Os dados obtidos foram apresentados e discutidos no decorrer do texto.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

No levantamento de dados realizado acerca dos descritores utilizados, foi observado que não há muitos estudos recentes sobre as atividades tópicas das fenotiazinas, entretanto no único estudo clínico encontrado (LIU, *et al.*, 2016) sua potente ação para analgesia tópica foi demonstrada.

A partir de uma análise quantitativa foram encontrados e consultados 56 artigos e estudos, com os descritores apresentados, entretanto foram considerados para este estudo apenas 49, sendo 34 apresentando como principal assunto os descritores pesquisados neste trabalho (como apresenta a gráfico 1), 7 estudos foram excluídos porque estavam desatualizados e/ou incompletos.

Gráfico 1: Número de estudos obtidos acerca dos descritores utilizados.



O número de estudos obtidos acerca das vias de aplicações e efeitos da levomepromazina estão representados nos gráficos a seguir. No qual foi considerado suas indicações de usos apresentados na quadro 1.

Gráfico 2: Via de aplicações da levomepromazina nos estudos clínicos avaliados.

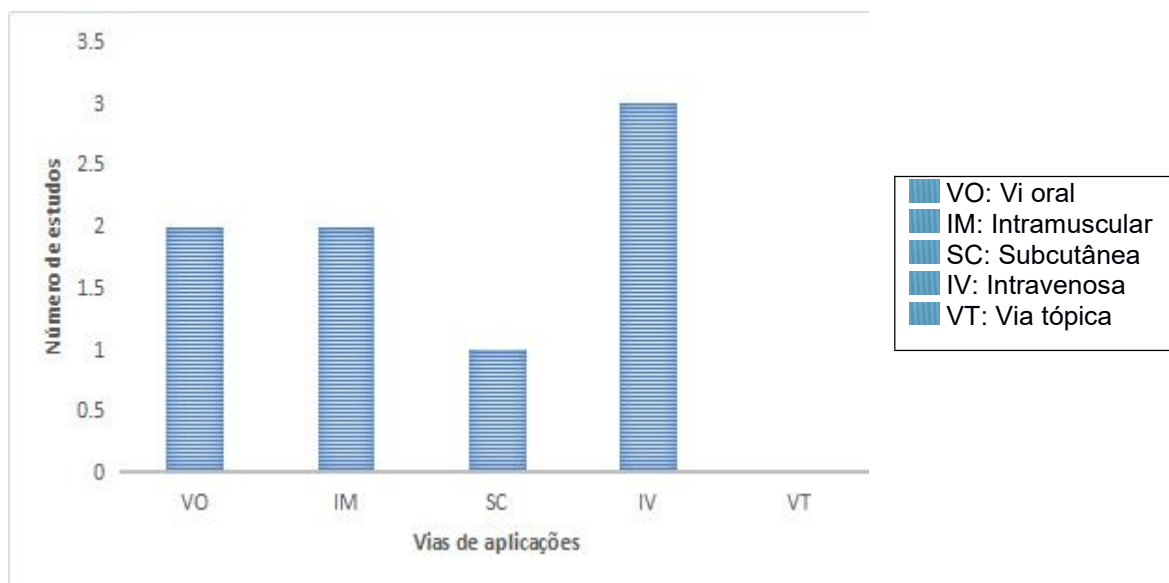
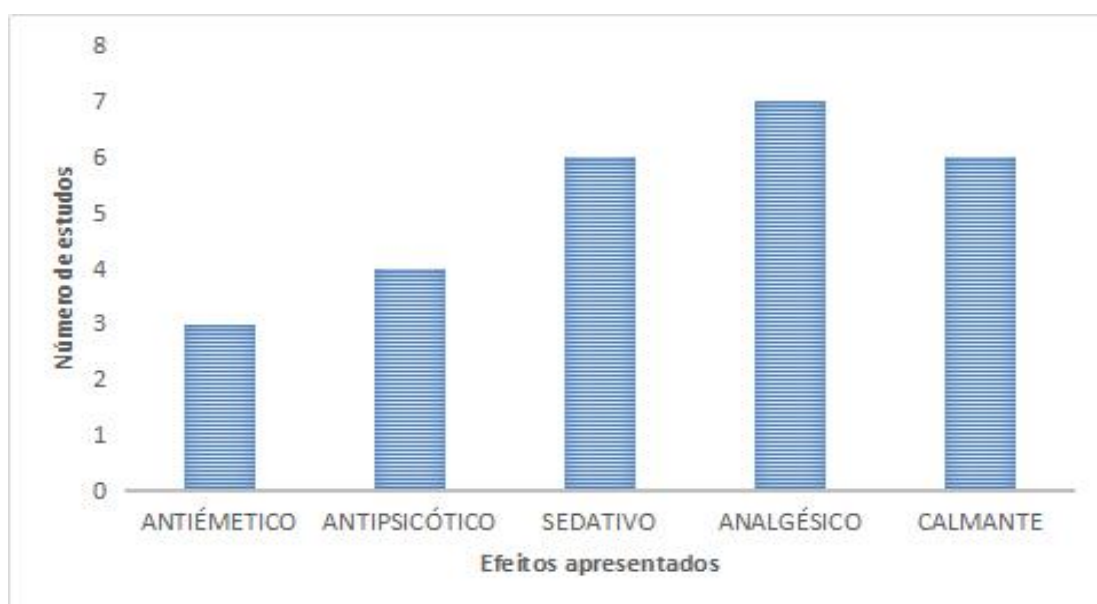


Gráfico 3: Principais usos da levomepromazina descritos na literatura.

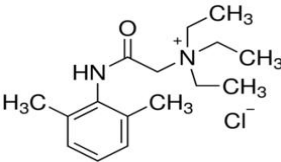
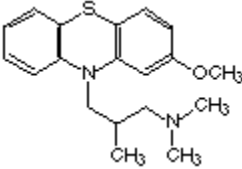


Os artigos disponíveis descrevem a levomepromazina como um potente sedativo e analgésico. Também foi possível notar que a capacidade analgésica dessa substância a torna única entre fenotiazinas atualmente disponíveis (MONTILLA, E., FREDERIK, W. S., CASS, L. J. 1963).

Os estudos clínicos em sua maior parte são realizados por via intravenosa, intramuscular e por via oral, por vez não foram encontrados estudos clínicos por via tópica com a levomepromazina, apenas com mesoridazina e a promazina (LIU, *et al.*, 2016).

Sabendo que a levomepromazina possui propriedades analgésicas, tem uma estrutura química anfifílica, , exerce bloqueio de receptores periféricos, possui alta lipofilicidade e já é utilizada por via subcutânea. Com base nessas informações foi montada um quadro para melhor observação e comparação das propriedades da levomepromazina e da lidocaína (anestésico local mais utilizado) (FRACETO, *et al.* 2003).

Quadro 2: Comparação entre as propriedades da lidocaína e da levomepromazina.

Propriedades	Lidocaína	Levomepromazina
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O S
Nome IUPAC	2- (dietilamino) -N- (2,6-dimetilfenil) acetamida	(2R) (2-metoxifenotiazin-10-il) -N, N, 2-trimetilpropan-1-amina
Estrutura química		
Peso molecular	234,343 g / mol	328,474 g / mol
Solubilidade em água	410 mg / l (a 30 ° C)	20 mg / l (a 25 ° C)
PKa	7,89	9,19
Mecanismo de ação	Inibe canais de sódio dependentes de voltagem, inibindo assim os fluxos iônicos necessários para a iniciação e condução dos impulsos.	Age como antagonista em uma variedade de receptores no SNC, incluindo adrenérgicos, dopamina, histamina, colinérgicos e serotonina.

Fonte: Banco de Dados de Substâncias PubChem.

A levomepromazina é composta por uma estrutura de 3 anéis resultantes da união de dois anéis de benzeno através de uma ponte de nitrogênio e enxofre, sendo o nitrogênio o responsável pela união intermediária da molécula, a lidocaína por sua vez possui um anel aromático com um grupamento amida fazendo sua união intermediária.

Os anéis dessas estruturas tem como sua função a penetração da molécula nos envoltórios das fibras nervosas, ou seja, a presença do anel aromático está relacionada diretamente com a hidrofobicidade do fármaco. A cadeia intermediária tem como principal função manter espacialmente distantes os grupos hidrofílicos e lipofílicos, o que também influenciará na alergenicidade, toxicidade, potência e metabolismo da droga (CARVALHO, 1994, PAIVA; CAVALCANTI, 2005).

O processo de ionização é de extrema importância, pois é a forma não ionizada do AL que penetra nos tecidos sendo que a extensão desse processo dependerá do pKa do anestésico e do pH do meio. O pKa influencia diretamente na ação do anestésico, quanto menor o pKa da substância maior será seu início de ação.

Entretanto a levomepromazina apresenta uma pKa superior ao da lidocaína, o que poderia promover um início de ação mais lento, porém também apresenta solubilidade superior o que facilitaria sua penetração na pele intacta.

Assim nota-se que a eficiência dos ALs (anestésicos locais) está diretamente relacionada a sua estrutura química, que apresenta três fragmentos principais, a fração lipofílica, que representa a maior parte da molécula, a fração hidrofílica e a cadeia intermediária. Deste modo, os ALs e a levomepromazina possuem como principal característica incomum, a anfipaticidade (CARVALHO, 1994; de ARAUJO, 2002; de ARAUJO, de PAULA; FRACETO, 2008).

O anestésico tópico ideal é aquele que promove anestesia total em curto período de tempo, atua na pele íntegra penetrando eficazmente na camada córnea e atua nas terminações nervosas sem difundir-se para a circulação sanguínea.

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A levomepromazina foi originalmente licenciada para o tratamento de esquizofrenia. Além de seu uso como antipsicótico, esse medicamento também apresenta grandes usos principalmente como analgésico. Os estudos avaliados mostra sua ação analgésica seja por SC, VO, IM ou IV.

Possivelmente quando aplicada por via tópica promove redução significativas dos efeitos adversos, assim sendo possível a incorporação desse fármaco como um novo composto tópico, com efeitos analgésicos e com finalidade local.

Entretanto diante de várias evidências que a levomepromazina possui grande eficácia no alívio da dor, é necessários novos estudos para melhor esclarecimento das propriedades tópicas deste fármaco, pois são raros os estudos encontrados que atesta a ação subcutânea e tópica das fenotiazinas.

Além do mais a levomepromazina é a mais eficaz dentre as fenotiazinas onde apresenta maior ação anestésica, com menor índice de efeitos adversos e sem ocorrências de dependências.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Ana Claudia Pedreira et al. Lidocaína lipossomal produzida em processo escalonável: formulação, caracterização e testes biológicos. 2008.

Almeida AP, Lima RP, Moraes ACLN. Análise do uso de medicamentos psicotrópicos no sistema penitenciário do Estado do Ceará. **Revista Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**. 2018 abr./jun, 7(2):82-94.

Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000.

ARAUJO, Daniele Ribeiro de; PAULA, Eneida de; FRACETO, Leonardo Fernandes. Anestésicos locais: interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente. **Química Nova**, p. 1775-1783, 2008.

BARTOLOMÉ, Santiago Mencía; CID, Jesús López-Herce; FREDDI, Norberto. Sedação e analgesia em crianças: uma abordagem prática para as situações mais frequentes. **J Pediatr**, v. 83, n. 2, p. S71-S82, 2007.

BHALLA, Jasdev et al. Effect of time on clinical efficacy of topical anesthesia. **Anesthesia progress**, v. 56, n. 2, p. 36-41, 2009.

BOYCE, Ricardo A.; KIRPALANI, Tarun; MOHAN, Naveen. Updates of topical and local anesthesia agents. **Dental Clinics**, v. 60, n. 2, p. 445-471, 2016.

CARVALHO FROES, Giselle; ASSIS OTTONI, Fernanda de; GONTIJO, Gabriel. Anestésicos tópicos. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 2, n. 2, 2010.

CARVALHO, José Carlos Almeida. Farmacologia dos anestésicos locais. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 44, n. 1, p. 75-82, 1994.

COVINO, B. G.; VASSALO, H. G. **Anestésicos locais: mecanismos de ação e uso clínico**, Rio de Janeiro: Colina, 1985.

COX L, Darvill E, Dorman S: Levomepromazine for nausea and vomiting in palliative care. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2015, Issue 11. Art. No.: CD009420.

DALE, M. M. Farmacologia Condensada. 2. ed. **Elsevier**, 2010;

DE ARAÚJO FERREIRA, Aurigena Antunes et al. anestésicos locais: revisando o mecanismo de ação molecular. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 18, n. 5/6, p. 15-18, 2013.

DE ARAUJO, Daniele R. et al. Strategies for delivering local anesthetics to the skin: focus on liposomes, solid lipid nanoparticles, hydrogels and patches. **Expert opinion on drug delivery**, v. 10, n. 11, p. 1551-1563, 2013.

DE CARLOS, J. M.; VIAMONTE, M. A. Farmacología de los anestésicos locales. In: **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**. 1999. p. 11-18.

DERRY, Sheena et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults-an overview of Cochrane Reviews. **The Cochrane Library**, 2017.

DE OLIVEIRA MONTEIRO, Érica. Anestésicos tópicos.

FERNANDES, João Paulo dos Santos. **Planejamento e síntese de compostos potencialmente ligantes dos receptores 5-HT_{2C} e H₄**. 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

FLORES, Murilo Pereira; CASTRO, Anita Perpetua Carvalho Rocha de; NASCIMENTO, Jedson dos Santos. Topical analgesics. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 62, n. 2, p. 248-252, 2012.

FRACETO, Leonardo Fernandes et al. Anestésicos locais: interação com membranas e fragmento do canal de sódio voltagem dependente. 2003.

GERNER, Peter et al. Topical amitriptyline in healthy volunteers. **Regional anesthesia and pain medicine**, v. 28, n. 4, p. 289-293, 2003.

GOLAN, David et al. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. In: **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2009.

GOODMAN, A. G.; GILMAN, A. G. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 11.ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.

GREEN, Ben et al. Focus on levomepromazine. **Current medical research and opinion**, v. 20, n. 12, p. 1877-1881, 2004.

HENNEMANN-KRAUSE, Lilian; SREDNI, Sidney. Systemic drug therapy for neuropathic pain. **Revista Dor**, v. 17, p. 91-94, 2016.

KARPIŃSKA, Joanna; SOKÓŁ, Aneta; SKOCZYLAS, Marta. An application of UV-derivative spectrophotometry and bivariate calibration algorithm for study of photostability of levomepromazine hydrochloride. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 71, n. 4, p. 1562-1564, 2008.

KUMAR, Mritunjay; CHAWLA, Rajiv; GOYAL, Manish. Topical anesthesia. **Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology**, v. 31, n. 4, p. 450, 2015.

LEE, Hyo-Seol. Recent advances in topical anesthesia. **Journal of dental anesthesia and pain medicine**, v. 16, n. 4, p. 237-244, 2016.

Levozine® : maleato de levomepromazina. Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446 . CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Bula de remédio.

LIU, Kuo-Sheng et al. Topically applied mesoridazine exhibits the strongest cutaneous analgesia and minimized skin disruption among tricyclic antidepressants: The skin absorption assessment. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 105, p. 59-68, 2016.

MALAMED, Stanley F. **Manual de anestesia local**. Elsevier Brasil, 2013.

MATAQUEIRO, M.i. et al. Comparative study of the sedative and antinociceptive effects of levomepromazine, azaperone and midazolam in laboratory animals. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. BH, jun. 2004. p. 2-3. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352004000300009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352004000300009&lang=pt)&lang=pt>. Acesso em: 8 out. 2017.

MAXWELL, D.r.; Sumpter, eileen a.. A comparison of the actions of some drugs on decerebrate rigidity, muscle spindle activity and α -adrenoceptors. **Pharmacological Research Laboratories, May & Baker Ltd, Dagenham, Essex. Br. J. Pharmac**, p. 355-363. set. 1974.

MCGEE, J. L.; ALEXANDER, M. R. Phenothiazine analgesia--fact or fantasy? **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 36, n. 5, p. 633-640, 1979.

MONTILLA, EDUARDO; FREDERIK, WILLEM S.; CASS, LEO J. Analgesic effect of methotrimeprazine and morphine: a clinical comparison. **Archives of Internal Medicine**, v. 111, n. 6, p. 725-728, 1963.

MORAES, Carolina Morales et al. Preparo, caracterização físico-química e avaliação da estabilidade de nanopartículas poliméricas contendo anestésicos locais. 2009.

NEOZINE®: cloridrato de levomepromazina. Farm. Resp.; Silvia Regina Brollo CRF-SP nº 9.815. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.: [São Paulo – SP CNPJ 02.685.377/0001-57]. Bula de remédio.

NEUROCIL®: levomepromazina. Farm. Resp.; DESITIN Arzneimittel GmbH21422335 Hamburg. Bayer Pharma AG: 51368 Leverkusen [2014]. Bula de remédio.

NOZINAN : levomepromazina. Laboratórios Vitória, S.A. Lisboa [2017]. Bula de remédio.

NOZINAN®: Methotrimeprazine Hydrochloride Injection. sanofi-aventis Canada Inc [2017]: Place Louis-R.-Renaud Laval, Québec H7V0A. Bula de remédio.

PAIVA, LC de A.; CAVALCANTI, Alessandro Leite. Anestésicos locais em odontologia: uma revisão de literatura. **Publ UEPG Ci Biol Saúde**, v. 11, n. 2, p. 35-42, 2005.

P EDERSEN, J. E.; OLSEN, A.; BANNING, A. Inhalation of levomepromazine in severe acute asthma. **Elsevier BV** .(1994) **The Lancet**, 344 (8929) ,pp.1095-1096.

PEPPIN, John F. et al. Skin matters: a review of topical treatments for chronic pain. Part two: treatments and applications. **Pain and therapy**, v. 4, n. 1, p. 33-50, 2015.

POMPERMAYER, Luiz Gonzaga et al. Levomepromazina e a atropina como medicações pré-anestésicas na anestesia pela associação tiletamina/zolazepam, em cães. **Ciência Rural. Santa Maria**. Rs, dez. 1998. p. 65-70. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v28n1/a11v28n1.pdf>

RADTKE, Christine et al. Keratinocytes acting on injured afferents induce extreme neuronal hyperexcitability and chronic pain. **Pain**, v. 148, n. 1, p. 94-102, 2010.

SANTOS, Maria Aparecida et al. anestésico local: conhecimento dos aspectos farmacológicos que tornam o seu uso seguro. **Unilus ensino e pesquisa**, v. 13, n. 30, p. 227, 2016.

SAWYNOK, J. Topical analgesics for neuropathic pain: preclinical exploration, clinical validation, future development. **European journal of pain**, v. 18, n. 4, p. 465-481, 2014.

SEIDEL, Stefan et al. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. **Journal of pain and symptom management**, v. 39, n. 4, p. 768-778, 2010.

VARANDAS, Cláudia Maria Brás. **Fisiopatologia da dor**. 2013. Tese de Doutorado. [sn].

YAGIELA, J. A. Anestésicos locais. **Farmacologia e terapêutica para dentistas**. 4^a ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2000.